

R. EISELE ■ L. KINZL

Thromboseprophylaxe in Unfallchirurgie und Orthopädie

RALF EISELE LOTHAR KINZL

Thromboseprophylaxe in Unfallchirurgie und Orthopädie

MIT 72 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN
UND 17 TABELLEN

STEINKOPFF
DARMSTADT



Priv.-Doz. Dr. med. RALF EISELE
Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Stiftungskliniken Weissenhorn, Neu-Ulm, Illertissen
Günzburgerstraße 41, 89264 Weissenhorn

Prof. Dr. med. LOTHAR KINZL
Unfallchirurgie, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Chirurgische Universitätsklinik und Poliklinik
Steinhövelstraße 9, 89075 Ulm

ISBN 3-7985-1511-5 Steinkopff Verlag, Darmstadt

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Steinkopff Verlag Darmstadt
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

www.steinkopff.springer.de

© Steinkopff Verlag Darmstadt 2006
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Herstellung: Klemens Schwind
Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg
Zeichnungen: Günther und Oliver Hippmann, Schwarzenbruck
Satz: K + V Fotosatz GmbH, Beerfelden
Druck und Bindung: Stürtz GmbH, Würzburg

SPIN 11412496 105/7231-5 4 3 2 1 0 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Geleitwort

Es war das besondere Anliegen der Autoren, ein für die Unfallchirurgie und Orthopädie praktikables Konzept der Thromboseprophylaxe zu entwickeln.

Sie haben zunächst die farbkodierte Duplexsonographie mit der Phlebographie zur Bestimmung von Alter und Lokalisation tiefer Beinvenenthrombosen verglichen. Im Tierversuch konnten sie zeigen, dass bei akuten Thrombosen der Gefäßdurchmesser auf das 3- bis 4-fache vergrößert war und dass sich die Thromben nicht komprimieren ließen. Hypoechogene Reflexmuster fanden sich beim Tier und auch in Thrombosen von menschlichen Beinamputaten. Auch hier wiesen die Thromben einen mindestens 2-fach vergrößerten Durchmesser im Vergleich zu normalen venösen Gefäßen auf.

Mobilitätskriterien haben entscheidenden Einfluss auf das Thromboserisiko. Eindrucksvoll haben die Autoren gezeigt, dass bei Patienten mit Achillessehnenruptur und gipsfixierter Spitzfußstellung selbst unter NMH noch 10% Thrombosen auftraten, so dass diese Behandlungsform verlassen wurde.

Bei 40 konsekutiv mit einem Unterschenkelgips und mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) behandelten traumatologischen Patienten fanden sich nach 4 Wochen Ruhigstellung 3 tiefe Beinvenenthrombosen mit der farbkodierten Doppler-sonographie, die phlebographisch bestätigt wurden. Dieser Befund zeigt das Risiko einer verminderten Mobilität und spricht gegen die Verwendung eines Unterschenkelgipsverbandes.

Besonderen Wert legten die Autoren auf die Erarbeitung von Mobilitätskriterien, die das Thromboserisiko einschätzen und dann auch wesentlich mindern lassen. Eine Teilbelastung von 200 N der unteren Extremität reicht aus, um auch ohne medikamentöse Prophylaxe Thrombosen zu verhindern. Es wird der Begriff „thromboprophylaktische Power“ eingeführt.

Klinische Untersuchungen zur Validierung der „quasi physiologischen Belastung“ erfolgten an großen Patientenkollektiven.

Eine stationäre Thromboembolieprophylaxe muss mehrere Komponenten umfassen. Dabei spielt neben der medikamentösen Prophylaxe (z.B. mit NMH) besonders die Mobilität im Unterschenkel, speziell im oberen Sprunggelenk, eine wesentliche Rolle. Die Definition einer „quasi physiologischen Situation“ ist einleuchtend und durch die Untersuchungen gut belegt. Die Überprüfung von Bewegung und Belastung vor Indikationsstellung zur medikamentösen Thromboseprophylaxe ist wichtig und sollte weit propagiert werden.

Frankfurt
im Herbst 2005

Professor Dr. Dr. h.c. H.K. BREDDIN
International Institute of Thrombosis
and Vascular Diseases
Ferdinand-Schrey-Weg 6
60598 Frankfurt

Vorwort

Thrombosen vermeiden, heißt Lebensqualität verbessern

Lebensqualität hat als Begriff erst vor wenigen Jahren Eingang in die Chirurgie gefunden. Die Darstellung der Lebensqualität ist wissenschaftlich nicht unproblematisch. Dies kommt in den 5 D nach White zum Ausdruck:

- Discomfort (für subjektives Empfinden),
- Dissatisfaction (für Unzufriedenheit in der Therapie),
- Disability (für Einschränkung körperlicher Fähigkeiten),
- Disease (für Krankheiten im weitesten Sinne),
- Death (für Tod und wohl auch für finale Ausweglosigkeit) [175].

Durchaus verständlich ist es, dass der Chirurg sich auf die unmittelbare oder sogar die subjektive Wertung seines chirurgischen Werkes beschränkt, während der Patient nur die ihm erkennbaren und besonders beeindruckenden „Defekte“ würdigt. In diesem Zusammenhang sind thrombembolische Komplikationen als Beeinträchtigung der Lebensqualität zu erkennen und wenn immer möglich zu vermeiden.

Die Bereitschaft der Patienten, in einer solchen Situation ein schicksalhaftes Ereignis zu sehen, ist geschwunden. Der aus den grandiosen Leistungen der Medizin abgeleitete Irrglaube an die Beherrschbarkeit des menschlichen Körpers versperrt die Einsicht, dass zwischen Schicksal und Schuld unterschieden werden muss. Im Zeitalter der übermäßigen, ja absoluten Ansprüche, gerade in der Medizin, können diese nur enttäuscht werden, denn es gibt keine Medizin ohne ein mehr oder weniger großes Risiko [220]!

Das in diesem Buch dargestellte Management der Thromboseprophylaxe soll allen Kollegen Anregung und Hilfe sein und letztlich die Lebensqualität der uns anvertrauten Patienten verbessern.

Weissenhorn und Ulm
im Herbst 2005

RALF EISELE
LOTHAR KINZL

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil	1
■ Geschichtliches	1
■ Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung	2
■ Prädisposition zur venösen Thrombose in der Unfallchirurgie	8
■ Epidemiologie	13
■ Methodische Ansätze zur Thrombembolieprophylaxe	14
■ Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose	17
■ Therapie der tiefen Beinvenenthrombose	21

Spezieller Teil

■ Diagnostik	25
■ Physiologie	34
■ Thromboseprophylaxe beim ambulanten Patienten	44
■ Thromboseprophylaxe beim stationären Patienten	48
■ Thromboseprophylaxe in der Rehabilitation	52
■ Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe	56
■ Thromboseprophylaxe mit physikalischen Maßnahmen	58
■ Überlegungen zum Thrombembolie-Prophylaxekonzept	64
■ Thromboseprophylaxe zwischen Disposition und Exposition	68
■ Rechtliche Fragen	72
■ Gesundheitsökonomische Aspekte	75
■ Management der Thromboseprophylaxe	76

Übersichtstafeln	79
-------------------------------	----

Literaturverzeichnis	91
-----------------------------------	----

Sachverzeichnis	99
------------------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AK	Antikörper
APC	Aktiviertes Protein C
AT (I-VI)	Antithrombin (I-VI)
ATP	Adenosintriphosphorsäure
AT-Strumpf	Antithrombosestrumpf
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BE	Becken
BMI	Body mass index
CT	Computertomografie
DCCU	Duplex-Color-Coded Ultrasound
DHS	Dynamische Hüftschraube
DIC	Disseminated intravascular coagulation (akute Verbrauchskoagulopathie)
EDRF	Endothelium derived releasing factor (NO)
ELISA-Test	Enzyme-linked immuno sorbent assay
FKDS	Farbkodierte Duplex-Sonografie
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HE	Hämatoxilin-Eosin(-Färbung)
HIPA-Test	Heparininduzierter Plättchenaktivierungstest
HIT II	Heparin-induced Thrombocytopenia
HIV	Human immunodeficiency virus
IE	Internationale Einheiten
Ig	Immunglobuline (IgG, IgM usw.)
IL	Interleukin (IL-1 usw.)
INR	International normalized ratio
ISG	Ileosakralgelenk
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
Kp	Kilopond
LDH	Low-dose-Heparin
LE	Lungenembolie
LMWH	Low molecular weight heparine
LPS	Lipopolysaccharide
LRR	Lichtreflexionsrheografie

Max	Maximal
MHz	Megahertz
Min	Minimal
N	Newton
NMH	Niedermolekulares Heparin
NO	Stickoxid
NSAID	Non-steroidal-anti-inflammatory drugs
OS	Oberschenkel
OSG	Oberes Sprunggelenk
PAF	Platelet activating factor (XII)
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor 1
PF	Plättchenfaktor
PGI ₂	Prostaglandin 2
PL	Phospholipid
POP	Vena poplitea
PTT	Partial thromboplastin time (Thromboplastinzeit)
QP	Quasi-physiologisch
RES	Retikuloendotheliales System
ROI	Region of interest
ROM	Range of motion
SH	Sulphydril(gruppe)
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
TAT	Thrombin-Antithrombin-III-Komplex
TE	Thrombembolie
TEP	Totalendoprothese
TF	Tissue factor, Gewebefaktor
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TP	Thromboseprophylaxe
t-PA	Tissue plasminogen activator (Gewebspasminogenaktivator)
TPL	Thromboplastin
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
T-Zellen	Targetzellen
UFH	Unfraktioniertes Heparin
US	Unterschenkel
VFP	Vena femoralis profunda
VFS	Vena femoralis superficialis
γ-GT	Glutamyltranspeptidase
WT	Weichteilschaden

Allgemeiner Teil

Geschichtliches

Die Thrombose ist ein lebensnotwendiger, physiologischer Vorgang, ohne den es keine Blutstillung gäbe. Die Thrombose als Krankheit ist daher der Ablauf eines eigentlich physiologischen Vorganges zur falschen Zeit, am falschen Ort und in einer falschen Quantität.

Grundsätzlich führen zwei Mechanismen zur Entstehung eines Thrombus, nämlich die humorale, durch Plasmafaktoren initiierte und die korpuskuläre, durch Thrombozyten in Gang gesetzte Gerinnung. Die *humorale Gerinnung* ist führend im Venensystem, also in Gefäßen, in denen geringe Scherkräfte wirken. Die *thrombozytische Gerinnung* ist dagegen führend im arteriellen System, also in Gefäßen mit hohen Scherkräften im Blutstrom. Zu beachten ist, dass Thrombose und Thrombolyse normalerweise in einem gleichgewichtigen Wechselspiel stehen, welches allerdings bei der krankhaften Thrombose in vielfältiger Weise gestört sein kann.

Neben Gerinnbarkeit und Lysefähigkeit und allgemeinen Kreislaufverhältnissen sind in jüngerer Zeit die örtlichen Strömungsverhältnisse zunehmend beachtet worden, d.h. der Charakter einer Strömung im Bereich von Krümmungen, Verzweigungen oder Klappen sowie die Viskosität des Blutes. Diese rheologischen Fragen wurden jedoch vorwiegend an Arterien und am Herzen untersucht. Die dritte Größe der Virchowschen Trias, nämlich die Beschaffenheit der Gefäßwand, hat in den letzten Jahren eine besondere Bedeutung erlangt. Es geht nicht mehr nur um die Frage, ob das Endothel intakt ist oder nicht oder ob die Gefäßwand durch Trauma oder Entzündung lädiert ist, sondern das Endothel ist als ein eigenes großes Organ mit vielfältigen Funktionen und Wirkungen erkannt worden. Die Krankheit „Thrombose“ ist also ein multifaktorielles und oft multikausales Leiden, bei dem wir zwar den Gefäßthrombus

als Endprodukt sehen, aber meistens nicht genau wissen, wie er zustande gekommen ist. Das ist übrigens wohl auch eine Erklärung für die oft uneinheitlichen Ergebnisse der Untersuchungen zur Prophylaxe [19, 38].

Bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden thrombembolische Komplikationen in der Chirurgie als schicksalhafter Verlauf einer Erkrankung bzw. einer Verletzung angesehen. Die Bedeutung physikalischer thromboprophylaktischer Maßnahmen wurde nicht erkannt und die medikamentöse Thromboseprophylaxe steckte noch in den Anfängen.

Die medikamentösen Ansätze gehen auf das Jahr 1916 zurück als McLean entdeckte, dass ein aus Hundeleber gewonnener Gewebsextrakt nicht, wie eigentlich erwartet, prokoagulatorisch sondern antikoagulatorisch wirkte [112, 147]. Erst nach mehr als 20 Jahren wurde 1937 über die ersten klinischen Anwendungen in Kanada [153] und Schweden berichtet [54]. Allerdings war die Anfangsphase der Heparinanwendung geprägt vom Auftreten schwerer Nebenwirkungen wegen der noch unzureichenden Möglichkeiten der Gewinnung reinen Heparins aus tierischem Ausgangsmaterial, in der Regel Schweinedarmmukosa oder Rinderlunge sowie von Dosisfindungsproblemen und den damit verbundenen Blutungskomplikationen. Erst mit verbesserten Herstellungsverfahren wurde Heparin auf breiterer Basis eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus blieb lange Zeit unklar. Erst Rosenberg et al. konnten 1973 zeigen, dass Heparin eine indirekt wirkende Substanz ist und seine antikoagulatorische Aktivität über den körpereigenen Inhibitor Antithrombin III (AT III) entfaltet, indem es die Reaktionsgeschwindigkeit dieses Hemmkörpers beschleunigt [183]. Andersson et al. beschrieben 1976 die Aufspaltung herkömmlichen Heparins in eine Fraktion mit großer Affinität zu AT III und in eine mit geringer Affinität zu AT III [10], und Holmer et al. zeigten 1981, dass für eine AT-III-vermittelte Hemmung des Faktors Xa bereits eine Ketten-

länge von 8–16 Zuckereinheiten ausreicht, jedoch für die Hemmung von Thrombin eine Sequenz von mindestens 18 Zuckereinheiten benötigt wird [9, 109]. Choay et al. fanden 1983, dass mindestens eine Pentasaccharidfolge für die Bindung an AT III notwendig ist [46]. Für den klinischen Einsatz von Heparin zur Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen war das Jahr 1986 von Bedeutung, als unfractioniertes Heparin in niedriger Dosierung (low-dose Heparin) für diese Indikation weltweit anerkannt wurde. Im Jahr 1991 wurde dem niedermolekularen Heparin ein besonderer Stellenwert zugewiesen, nachdem die Europäische Konsensus-Erklärung niedermolekulare Heparine als wirkungsvollste Prophylaxe im so genannten Hochrisikobereich beschrieben hatte [76]. Die Abbildung 1 zeigt eine Zusammenfassung [117, 122, 124, 136, 140].

1916	Entdeckung von UFH (unfractioniertem Heparin)
1935	Klinische Anwendung von UFH
1973	Beschreibung des AT-III-vermittelten Wirkmechanismus
1976	Entdeckung von „High-affinity“- und „Low-affinity“-Heparin
1981	Korrelation verschiedener Kettenlängen von Saccharidsequenzen und Hemmung verschiedener Gerinnungsfaktoren (Faktor II und Faktor X)
1983	Charakterisierung eines Pentasaccharids als Baustein von Heparin
1986	Konsensus-Konferenz: „UFH (unfractioniertes Heparin) Mittel der Wahl zur Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen“
1991	Europäische Konsensus-Erklärung: „NMH (niedermolekulares Heparin) derzeit wirkungsvollste Prophylaxe im Hochrisikobereich“

Abb. 1. Zusammenfassung der wichtigsten Meilensteine in der Verwendung von Heparin zur medikamentösen Thromboseprophylaxe [7].

Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung

Als Hämostase bezeichnen wir eine Reihe von Abläufen, welche nach Verletzung von Blutgefäßen zunächst zum Sistieren der sichtbaren Blutung führen, aber auch für die nachfolgende Narbenbildung und Regeneration des Blutgefäßes und seiner Umgebung als Grundlage dienen. Die wichtigsten Partner dieser komplexen Vorgänge sind zunächst die Blutgefäße selbst, welche durch ihr Endothel den flüssigen Zustand des Blutes bewahren helfen, im Bereich von freigelegtem Subendothel jedoch die Blutstillung in Gang setzen. Dort ist es vor allem das Kollagen, welches zunächst ein fadenförmiges Riesenmolekül, den *von Willebrand-Faktor*, adsorbiert und somit dessen Rezeptoren für die Plättchenmembran zugänglich macht [85]. Demnach können zum Beispiel qualitative Anomalien des Kollagens oder aber Störungen des „von Willebrand-Moleküls“ den „termingerechten“ Ablauf aller nachfolgenden Reaktionen beeinträchtigen [186].

Die entwicklungsgeschichtlich wohl älteste intravasale Komponente der Blutstillung ist die Fähigkeit der Thrombozyten zum Anhaften an eine verletzte Stelle und deren nachfolgende Freisetzungssreaktion und Aggregation, die dann zur mechanischen Verstopfung eines Gefäßlecks führt, ähnlich den Amöbozyten des lebenden Fossils *Limulus polyphaeus*. Auch das nachfolgende Prinzip der Gelierung eines Plasmaeiweißes, das heißt die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin ist ein entwicklungsgeschichtlich sehr altes Phänomen. Das komplexe Gerinnungssystem der Säugetiere hat sich erst viel später entwickelt. Während die vereinfachte Darstellung der *Gerinnungskaskade* [60] für den Durchschnittskliniker bis vor etwa 20 Jahren noch einigermaßen verständlich war, sind die nach neueren Untersuchungen festgestellten wiederholten Regelkreise, bestehend aus je einem Zymogen, einem Kofaktor-Protein und einem aktivierenden proteolytischen Enzym, sowie einer Reihe von mehr oder weniger spezifisch wirkenden Inhibitoren, selbst für den „Eingeweihten“ so kompliziert geworden, dass eine schematische Darstellung des ganzen Ablaufs in einer Abbildung nur schwer möglich ist (Abb. 2). Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht der Blutgerinnungsfaktoren. Sehr wichtig aus klinischer Sicht ist die Erkenntnis, dass die Gerinnung nur sehr

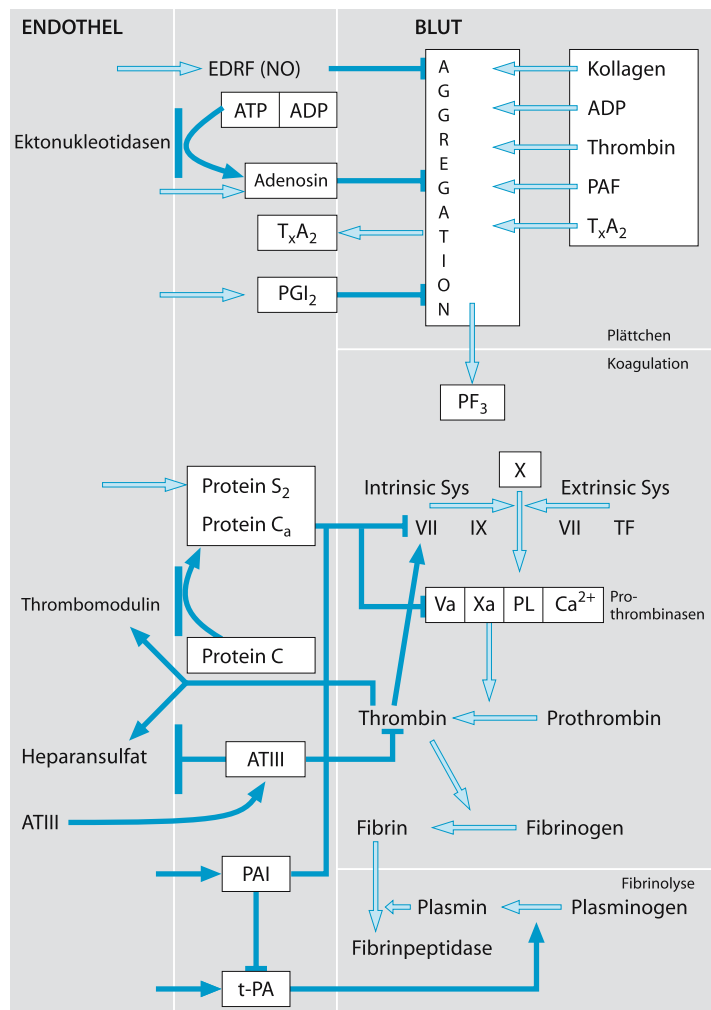


Abb. 2. Gerinnungsschema nach Gerlach und Tilsner [7, 216]. ADP Adenosindiphosphat, ATIII Antithrombin III, ATP Adenosintriphosphorsäure, EDRF Endothelium derived relaxing factor, PAF Plasminogen activating factor, PAI Plasminogenaktivatorinhibitor, PF₃ Plättchenfaktor, PGI₂ Prostaglandin 2, PL Phospholipid, TxA₂ Thromboxan, TF Gewebefaktor, t-PA Gewebsplasminogenaktivator, V_a=aktivierter Faktor V, X=Faktor X, X_a=aktivierter Faktor X.

langsam abläuft. Die aktivierte Oberfläche der Thrombozyten enthält jedoch Lipidfunktionen, welche den Ablauf um mehrere Größenordnungen beschleunigen [184]. Andererseits ist wohl die Aktivierung der Thrombozyten durch das Gerinnungsferment Thrombin ebenso wichtig für die primären Vorgänge der Thrombozytenaggregation wie für die Verfestigung der Thrombozytenaggregate durch Fibrin. Während die ersten Reaktionen bis zur Thrombozytenadhäsion wahrscheinlich im Sekundenbereich liegen, dauert bereits der Aufbau des Plättchenpfropfs (wie an der Blutungszeit ablesbar) mehrere Minuten. Die Gerinnung am Ort einer Verletzung ist ein Prozess, der Minuten, Stunden, Tage und sogar Wochen dauern kann [19, 56].

Thrombozyten

Die Thrombozyten nehmen bei der Blutstillung eine Schlüsselstellung ein, weil sie in vierfacher Hinsicht funktionell aktiv sind:

- Bildung des Plättchenthrombus,
- Freisetzung des Plättchenfaktors 3, eines für die plasmatische Gerinnung im Intrinsic System unentbehrlichen Phospholipids,
- Freisetzung des Plättchenfaktors 4 (Protein), welcher nur in den α -Granula der Thrombozyten vorkommt und nach Aktivierung der Thrombozyten in die Blutbahn abgegeben wird,
- Freisetzung von vasoaktiven Aminen (Serotonin, Adrenalin).